

PCT/EP2004/012947

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



### Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 56 925.1

Anmeldetag:

5. Dezember 2003

Anmelder/Inhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626 Ander-

nach/DE  
Inhalator für basische pharmazeutische Wirkstoffe  
sowie Verfahren für dessen Herstellung

Bezeichnung:

A 61 M, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 30. November 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag



Inhalator für basische pharmazeutische Wirkstoffe sowie  
Verfahren für dessen Herstellung.

5 Die Erfindung betrifft Vorrichtungen zur Verabreichung von  
basischen Wirkstoffen, insbesondere Nicotin, an den mensch-  
lichen oder tierischen Körper durch Inhalation. Die Erfin-  
dung betrifft ferner Herstellungsverfahren, mit denen sol-  
che Vorrichtungen erhalten werden können, sowie die Verwen-  
10 dung der genannten Vorrichtungen zur Raucher-Entwöhnung  
oder zur rauchfreien Stillung des Nicotin-Verlangens bei  
situativer Notwendigkeit.

15 Nicotin-Inhalatoren zur Verabreichung von Nicotin über die  
Atemluft beim Einatmen sind seit mehreren Jahren bekannt  
(z. B. US 4 917 120 und US 5 167 242). Seit einigen Jahren  
sind Nicotin-Inhalatoren auch in einigen europäischen Län-  
dern als Raucher-Entwöhnungsprodukte auf dem Markt erhält-  
lich ("Nicorette®", Pharmacia/Pfizer). Der letztgenannte  
20 Nicotin-Inhalator weist allerdings nur eine geringe Ver-  
breitung auf, da mit dieser Vorrichtung nur geringe Nico-  
tin-Mengen bei der Inhalation zur Wirkung gelangen. Dies  
liegt insbesondere an grundsätzlichen Mängeln bekannter In-  
halator-Technologien und der damit erreichbaren Verträg-  
lichkeit. Insbesondere sind die durch die alkalischen Ei-  
genschaften des Nicotins verursachten lokalen reizenden  
25 Wirkungen auf die Schleimhaut der Atemwege nachteilig, da  
sie einen Hustenreiz auslösen, woraus eine verringerte Auf-  
nahme der vom Inhalator abgegebenen Nicotindämpfe resul-  
tiert. Auf diese Weise kommen nur sehr geringe Mengen Ni-  
cotin zur Aufnahme in den Körper.

30 Aufgabe der Erfindung war es deshalb, einen Nicotin-Inha-  
lator bereitzustellen, der eine möglichst reiz-arme, inten-  
sive Aufnahme von Nicotin über die Atemwege ermöglicht.

5 Diese Aufgabe wird durch die Vorrichtungen gemäß Hauptanspruch und die davon abhängigen Ansprüche, sowie durch das Herstellungsverfahren nach Anspruch 19 und nach den davon abhängigen Ansprüchen gelöst.

10 Demnach zeichnet sich eine erfindungsgemäße Vorrichtung dadurch aus, dass sie eine erste Zubereitung enthält, welche einen Gehalt an Nicotin-Base oder/und einem anderen flüchtigen, inhalierbaren basischen Wirkstoff aufweist, und dass sie ferner eine zweite Zubereitung oder mehrere weitere Zubereitungen enthält, wobei diese zweite Zubereitung oder mindestens eine der weiteren Zubereitungen einen Gehalt an mindestens einer flüchtigen und zur Inhalation geeigneten 15 Säure aufweist. Demgemäß zeichnen sich die erfindungsgemäßen Vorrichtungen dadurch aus, dass beim Inhalieren außer der Wirkstoffbase (z. B. Nicotinbase) gleichzeitig auch eine oder mehrere flüchtige saure Verbindungen inhaliert werden.

20 Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen eignen sich zur Verabreichung von basischen Wirkstoffen, insbesondere von Nicotin, an den menschlichen oder tierischen Körper durch Inhalation. Als basische Wirkstoffe kommen beispielsweise Selegilin oder/und Mecamylamin in Betracht. Die Kombination Nicotin mit Mecamylamin wird besonders bevorzugt zur Raucher-Entwöhnung verwendet.

30 Durch die gleichzeitige Anwesenheit einer ersten Zubereitung, welche Nicotin-Base (oder eine andere Wirkstoffbase) enthält, und einer weiteren Zubereitung, welche eine flüchtige Säure enthält, wird bewirkt, dass bei der Inhalation Nicotin-Base und die flüchtige Säure verflüchtigt werden, wobei es durch die Vermischung der basischen und sauren 35 Dämpfe in der Vorrichtung zur Bildung des entsprechenden Nicotin-Salzes (oder des entsprechenden Salzes der anderen

Wirkstoffbase) kommt. Dieses Salz gelangt in Form von Flüssigkeitströpfchen oder in partikulärer Form mit der Einatmungsluft in die Atemwege. Wegen der neutralen Schleimhautreaktion des Salzes weist diese Art der Inhalation eine 5 weitaus bessere Verträglichkeit auf, als dies bei bekannten Inhalations-Vorrichtungen möglich ist.

Dabei wird bevorzugt, dass die erwähnte erste, Nicotin-Base enthaltende Zubereitung und die zweite, säurehaltige Zubereitung separaten Stellen innerhalb der Vorrichtung appliziert sind. Dadurch ist es möglich, die Lufteinströmkanäle 10 in der Weise zu gestalten, dass beim Inhalieren ein Teil des Luftstroms über die erste Zubereitung und ein anderer Teil des Luftstroms über die zweite Zubereitung hinwegströmt, und dass sich nachfolgend beide Luftströme (mit der 15 darin enthaltenen verflüchtigten Nicotin-Base und Säure) vereinigen und danach eingeatmet werden können.

Bei der Inhalation wird die in der ersten Zubereitung enthaltene Wirkstoff-Base (z. B. Nicotin-Base) und die in der zweiten Zubereitung enthaltene flüchtige Säure passiv verflüchtigt. Wahlweise kann dieser Vorgang durch Wärmeanwendung beschleunigt werden; hierfür geeignete Mittel sind dem Fachmann bekannt.

Bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen kommt es - insbesondere bei hohen Konzentrationen der Wirkstoffbase und der Säure in den Dämpfen - zur Aerosolbildung in der einströmenden Umgebungsluft. Diese Aerosolbildung er-30 gibt sich aus der geringeren Flüchtigkeit des entstehenden Nicotinsalzes, Salzgemisches oder Salzlösungs-Tröpfchens. Die Aerosolbildung ist zugleich die Ursache für eine wesentlich gesteigerte Verträglichkeit, da Nicotin nun nicht mehr frei vorliegt und nicht mehr alkalisch über die Gas-35 Außenphase einwirken kann. Dies hat zur Folge, dass lediglich die partikuläre Niederschlagung von Aerosolteilchen in

den Alveolen zur Wirkstoffapplikation in der Lunge und zur Aufnahme (Resorption) führen kann. Diese Aerosol-Tröpfchen, als teilweise in Wasser gelöste Salzbestandteile oder als feste Dispersion, weisen wegen der neutralen (statt alkalischen) Schleimhautreaktion eine weit bessere Verträglichkeit auf, als dies mit den im Stand der Technik bekannten Vorrichtungen möglich ist.

Die Aerosolbildung ist hilfreich, aber für das Zustandekommen des erfindungsgemäßen therapeutischen Ergebnisses nicht zwingend notwendig. Insgesamt kann eine hohe Verdünnung der Zufuhrdämpfe - wodurch die Aerosolbildung unterdrückt wird - sogar nützlich in Bezug auf die Verträglichkeit sein.

Die Größe der durch das erfindungsgemäße Inhalations-System gebildeten Aerosolteilchen hängt vor allem von der Geschwindigkeit der Luftführung (Strömungsgeschwindigkeit) und von den Konzentrationen der einzelnen gasförmigen Bestandteile (basischer Wirkstoff bzw. Säure) in der Mischungszone ab.

Vorteilhaft für die alveoläre Aufnahme sind Aerosolteilchen deren Größe weniger als 10  $\mu\text{m}$  beträgt (mittlerer Durchmesser), beispielsweise 5 bis 10  $\mu\text{m}$ .

Nach einer bevorzugten Ausführungsform weist die Inhalations-Vorrichtung eine erste Lufteinlaßöffnung, eine zweite Lufteinlaßöffnung und eine Luftaustrittsöffnung auf. Diese Öffnungen sind in der Weise angeordnet, dass der durch die erste Einlaßöffnung einströmende Luftstrom vorwiegend über die genannte erste Zubereitung hinwegströmt, und der durch die zweite Einlaßöffnung einströmende Luftstrom vorwiegend über die genannte(n) zweite oder weitere(n) Zubereitung(en) hinwegströmt, und wobei sich die beiden Luftströme im weiteren Verlauf vereinigen und durch die genannte Austrittsöffnung aus der Vorrichtung austreten.

Ferner wird bevorzugt, dass die Vorrichtung im Innern längliche Vertiefungen, Rinnen oder Kanäle aufweist, wodurch ein erster und zweiter Luftzufuhrkanal und ein Luftaus-  
trittskanal gebildet werden. Diese Luftströmungswege öffnen  
sich jeweils über die genannten Lufteintritts- bzw. Aus-  
trittsöffnungen nach außen. Die erwähnte erste Zubereitung  
befindet sich in derjenigen länglichen Vertiefung, welche  
den ersten Luftzufuhrkanal bildet, und die genannte zweite  
Zubereitung befindet sich in derjenigen länglichen Vertie-  
fung, welche den zweiten Luftzufuhrkanal bildet. Dabei wird  
bevorzugt, dass die Zubereitungen jeweils in der Nähe der  
Lufteintrittsöffnung appliziert sind.

Allgemein wird ein annähernd äquimolares Verhältnis der mo-  
laren Verdampfungsrationen der beiden Komponenten (Wirkstoff-  
Base, Säure) angestrebt. Wenn - wie beschrieben - die nico-  
tinhaltige Zubereitung und die säurehaltige Zubereitung in  
zwei getrennten Luftzufuhrkanälen mit dazugehörigen Luft-  
einlassöffnungen angebracht sind, dann lassen sich die je-  
weiligen Abgaberaten unter anderem über die Strömungsver-  
hältnisse in den beiden Kanälen steuern. Beispielsweise  
kann für Nicotin eine Abgaberate von 100 µg/10s bei einem  
durchlaufenden Luftstrom durch die erste Öffnung bzw. den  
ersten Luftzufuhrkanal vorgesehen werden; in diesem Fall  
würde sich - bei der Verwendung von Essigsäure als Säure-  
Komponente - eine Abgaberate von ca. 50 mg/10s in dem ge-  
nannten zweiten Luftstrom eignen.

Hinsichtlich der erzielbaren Freisetzungsraten wird bevor-  
zugt, dass eine erfindungsgemäße Inhalationsvorrichtung  
während eines Inspirationsvorganges, der eine Dauer von 1  
bis 10 s hat und bei dem eine Einatmungsgeschwindigkeit von  
0,1 bis 1 l / min erreicht wird, 5 bis 250 µg, vorzugsweise  
10 bis 100 µg, Nicotinbase oder einen anderen basischen  
Wirkstoff aus der genannten Zubereitung in die eingeatmete  
Luft freisetzt. Beispielsweise können während eines Atem-

zugs von 10 s und bei Einatmungsgeschwindigkeiten zwischen 0,1 und 1 l/min 100 µg Nicotinbase verabreicht werden; diese Abgaberate ist therapiegerecht.

5 Um den Einatmungsvorgang möglichst wenig zu behindern, wird bevorzugt, dass die Vorrichtung im gesamten Aufbau hohe Durchlaßquerschnitte aufweist. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Leitungsquerschnitte der Lufteinströmöffnungen und der Luftausströmöffnung so bemessen sind, 10 dass der negative Differenzdruck in der Mundhöhle während des Einatmungsvorgangs höchstens 300 Pa beträgt.

Als flüchtige Säure wird bevorzugt Essigsäure verwendet; auch andere Säuren können verwendet werden, sofern sie bei 15 Raumtemperatur (ca. 15-25 °C) flüchtig sind oder durch Wärmeeinwirkung (bis ca. 100 °C) in die Dampfphase überführt werden können (z. B. Milchsäure, Apfelsäure, Propionsäure). Auch Kombinationen verschiedener Säuren können verwendet werden. Essigsäure wird aufgrund der hohen Flüchtigkeit in 20 einer geringeren Konzentration und in einer höheren Gesamtmenge, sowie in Kombination mit Zuschlagstoffen eingesetzt. Als flüchtige, inhalierbare basische Wirkstoffe werden insbesondere solche Wirkstoffe verstanden, die bei den genannten Temperaturen flüchtig sind oder in die Dampfphase überführt werden können.

Ferner ist nach einer besonderen Ausführungsform vorgesehen, dass die den Wirkstoff enthaltende Zubereitung zusätzlich mindestens ein zur Inhalation geeignetes flüchtiges 30 Lösemittel (vorzugsweise Ethanol) oder/und mindestens einen flüchtigen Hilfsstoff (vorzugsweise Menthol) enthält. Ebenso kann auch die säurehaltige Zubereitung mindestens ein solches Lösemittel oder/und mindestens einen flüchtigen Hilfsstoff enthalten. Als flüchtige Hilfsstoffe kommen insbesondere als angenehm empfundene Geschmacks- und Duftstoffe in Betracht (z. B. Limonen, Eucalyptol, Minzöle,

Campher, oder andere Stoffe aus der Gruppe der Terpene;  
auch Kombinationen der genannten Stoffe).

Die Erfindung erstreckt sich ferner auf Verfahren zur Her-  
stellung der erwähnten Vorrichtungen. Diese Verfahren wei-  
sen im allgemeinen die folgenden Schritte auf:

- Herstellung eines Formteils durch Tiefziehen oder andere dem Fachmann bekannte Verfahren zur Formgebung (z. B. Spritzguss), wobei das Formteil eine erste längliche, konkave Vertiefung zur Aufnahme der genannten ersten Zubereitung und eine zweite längliche, konkave Vertiefung zur Aufnahme der genannten zweiten Zubereitung aufweist;
- Einbringen einer vorbestimmten Menge einer Nicotin-Basis oder einen anderen basischen Wirkstoff enthaltenden ersten Zubereitung in die genannte erste Vertiefung;
- Einbringen einer vorbestimmten Menge einer Säure(n) enthaltenden zweiten Zubereitung in die genannte zweite Ver-  
tiefung.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtung können auf einfache und kostengünstige Weise unter Verwendung von durch Tiefziehen erzeugten Formteilen hergestellt werden. Vorzugsweise eignet sich dafür ein Polyestermaterial, das mit einer für den basischen Wirkstoff, insbesondere für Nicotin, undurchlässigen Beschichtung versehen ist. Hierfür kommt vor allem ein Copolymer aus Acrylonitril und Methacrylat in Betracht (Barex®; BP). Bevorzugt wird eine Polyethylenphthalat-Barex-Laminatfolie verwendet.

Durch Tiefziehen werden in einem Formteil längliche Vertie-  
fungen angebracht, welche zur Ausbildung der beiden Luftzu-  
fuhrwege bestimmt sind. Ferner kann eine weitere längliche  
Vertiefung angebracht werden, welche mit den beiden genann-  
ten Vertiefungen in Verbindung steht und zur Bildung des

Luftaustrittskanals bestimmt ist. Die Luftzufuhrwege bzw. der Luftaustrittskanal sind im wesentlichen zylindrisch gestaltet, können aber auch eine davon abweichende Geometrie aufweisen.

5

Das mit den Vertiefungen versehene Formteil bildet das Unterteil der Vorrichtung; das Oberteil kann durch ein zweites Formteil mit entsprechend angebrachten Vertiefungen gebildet werden, oder durch eine ebene Folie oder Schicht als 10 Abdeckung. Ober- und Unterteil werden nach Applikation der Zubereitungen auf bekannte Weise miteinander verbunden (z. B. Kleben, Siegeln).

15 Die Vertiefungen in dem Formteil bzw. den Formteilen, durch welche die Luftzufuhr-Kanäle gebildet werden, können durch Anbringen von zusätzlichen Aussackungen (ebenfalls durch Tiefziehen erzeugbar) so gestaltet werden, dass die Abdampfrate der jeweiligen flüchtigen Komponente geometrisch eingeschränkt werden kann. Durch diese Maßnahme ergibt sich 20 eine zusätzliche Möglichkeit, um die bevorzugte Abgabe von Wirkstoff-Base und Säure in äquimolaren Mengen zu bewirken.

Die Vorrichtung wird zumindest teilweise, vorzugsweise aber vollständig, aus einem für den/die Wirkstoff(e) undurchlässigen Material hergestellt insbesondere aus Polyestermaterial, welches mit der erwähnten Beschichtung versehen ist, und/oder aus Metallfolie(n), oder Kombinationen der genannten Materialien.

30 Als Grundmaterial für die Herstellung der genannten Zubereitungen eignen sich grundsätzlich alle Materialien, die zur Herstellung eines Reservoirs verwendet werden können, das Nicotin-Base oder eine andere Wirkstoff-Base oder die erwähnte flüchtige Säure aufnimmt und unter den Bedingungen 35 einer Inhalation durch Verdampfung an die Umgebungsluft ab-

gibt. Hierfür geeignete Materialien sind dem Fachmann bekannt.

Beispielsweise eignen sich Polymermaterialien, wie sie z. 5 B. bei der Herstellung von Wirkstoff-Reservoirs von trans-dermalen therapeutischen Systemen verwendet werden. Dabei wird der Wirkstoff (oder die Säure(n)) in einem polymeren Grundmaterial (z. B. Polyacrylate), wahlweise unter Hinzfü- 10 gen von Hilfsstoffen, aufgelöst oder dispergiert, und die entstandene Masse wird auf eine inerte Unterlage beschich- tet und trocknen gelassen. Aus der getrockneten wirkstoff- 15 haltigen Schicht werden Stücke bestimmter Flächengröße und Schichtdicke, mit bekanntem Wirkstoff- oder Säure-Gehalt, abgetrennt. Diese können dann, wie beschrieben, als die erwähnten Zubereitungen in eine erfindungsgemäße Vorrichtung eingebracht werden. Die geeignete Schichtdicke und Flächen-größe der in den Luftströmungsraum der Vorrichtung einge- 20 brachten flächenförmigen Zubereitungen ergibt sich aus der pharmazeutischen Praxis.

Die in eine erfindungsgemäße Vorrichtung eingebrachte Nicotin-Zubereitung weist typischerweise einen Gehalt von 10 Gew.-% auf, und die Dosis beträgt typischerweise 500 mg. Die im Einzelfall verwendete Konzentration und Dosis kann von diesen Beispielwerten abweichen; insbesondere kann der Wirkstoff-Gehalt 1 bis 80 Gew.-% und die Dosis 10 bis 1000 mg betragen.

Als Polymer-Grundmaterialien eignen sich insbesondere Poly- 30 meren aus der Polyethylene, Polypropylene, Silikonpolymere (Polydimethylsiloxane) und Poly(meth)acrylaten umfassenden Gruppe.

Die erwähnten Zubereitungen können ferner unter Verwendung 35 thermoplastischer Polymere hergestellt werden, wobei diese thermisch verflüssigt werden und die Inhaltsstoffe (basi-

scher Wirkstoff bzw. Säure), in der Hitze zudosiert werden. Die noch flüssige Zubereitung wird direkt an die dafür bestimmte Stelle der tiefgezogenen Inhalations-Vorrichtung appliziert und erstarren gelassen.

5

Eine weitere erfindungsgemäße Variante sieht vor, dass als Grundmaterial eine Mischung aus Silikonpolmyeren (Polydimethylsiloxan) und Vernetzer (z. B. ein platinhaltiger Vernetzer) verwendet wird. Zu dieser Mischung wird in kaltem Zustand Nicotin-Base bzw. die flüchtige Säurekomponente flüssig hinzudosiert. Eine vorherbestimmte Menge dieser Mischung wird jeweils an die dafür vorgesehenen Stellen der Vorrichtung appliziert. Nach Verschließen der Vorrichtung wird diese in der Hitze nachbehandelt, wodurch eine dreidimensionale Struktur der Wirkstoffabgabe-Zubereitungen erzeugt wird.

10

15

20

Die wirkstoffhaltige bzw. säurehaltige Zubereitung wird vorzugsweise in der Nähe der Lufteintrittsöffnung des jeweiligen Luftzufuhrkanals appliziert.

Zum Verschließen der Vorrichtung wird vorzugsweise ein für die flüchtigen Inhaltsstoffe impermeables Material verwendet, wie oben beschrieben.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Inhalations-Vorrichtung nach der Herstellung mit einer abziehbaren, für den/die basischen Wirkstoff(e) undurchlässigen Schutzschicht bedeckt. Diese Schutzschicht wird erst kurz vor der Anwendung durch den Anwender selbst entfernt.

30

Durch die aufgebrachte Schutzschicht wird ein den/die basischen Wirkstoff(e) enthaltendes Kompartiment und ein die Säure(n) enthaltendes Kompartiment gebildet, wobei beide Kompartimente im wesentlichen gasdicht voneinander getrennt und gegenüber der Umgebungsluft abgeschlossen sind. Auf diese Weise wird eine vorzeitige Reaktion und Alterung der Inhaltsstoffe verhindert. Erst nach Ablösen der Schutz-

schicht kann zwischen den beiden Kompartimenten wieder ein Gasaustausch stattfinden.

Falls erforderlich, werden auch die Luftzufuhr- und Auslassöffnungen durch eine Schutzfolie abgedeckt.

5

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen können in vorteilhafter Weise zur Raucher-Entwöhnung oder auch zur rauchfreien Stillung des Nicotin-Verlangens bei situativer Notwendigkeit verwendet werden.

10 Die Erfindung wird anhand der beigefügten Zeichnungen beispielhaft und in schematischer Darstellung erläutert. Die Bedeutungen der Bezugszeichen sind in allen Zeichnungen identisch, sofern nicht anders angegeben.

15 Fig. 1A zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung (1) in der Handelsform (Schnittdarstellung). Die Vorrichtung wird von einer äußeren Wand (2) gebildet; sie weist zwei Luftströmungskanäle (a, b) auf, die sich etwa in der Mitte zu jeweils einer Kammer (3a, 3b) erweitern und sich danach zu 20 einem Luftausströmkanal (7) vereinigen.

In den Kammern (3a, 3b) befindet sich eine nicotinhaltige Zubereitung (5) bzw. eine säurehaltige Zubereitung (4).

Fig. 1A zeigt den Zustand der Vorrichtung vor dem Gebrauch. Die Ein- und Ausströmöffnungen der Luftströmungskanäle (a, b) sind noch verschlossen, und die Kammern (3a, 3b) sind durch Membranen (13) voneinander getrennt, so dass eine Durchmischung der beiden Komponenten (4, 5) noch nicht stattfinden kann.

30 Fig. 1B zeigt (ebenfalls im Längsschnitt) die in Fig. 1A gezeigte Vorrichtung im funktionsfähigen Zustand nach dem Öffnen der Membranen (13) (z. B. durch Hitzeeinwirkung oder Durchstoßen) und der Ein- und Ausströmöffnungen (A, B, C). Die Ein- und Ausströmöffnungen können beispielsweise durch 35 Aufbrechen oder Aufreißen entlang einer angebrachten Perfo-

rierung (11, 12 in Fig. 1A) geöffnet werden. (Schicht (8) ist in Fig. 1B nicht abgebildet).

Durch die Lufteinlaßöffnung (A) strömt die Luft während des Einatmens durch den Luftzuführkanal (a) einerseits und durch die Einlaßöffnung (B) und den Luftzuführkanal (b) andererseits. Die gestrichelten Pfeile geben die Strömungsrichtung der Luft während der Inhalation an. Die beiden Luftzuführkanäle (a, b) vereinigen sich zum Luftausströmkanal (7) mit der Luftausstromöffnung (C). Im Bereich des Luftzuführkanals (a) befindet sich unmittelbar hinter der Einströmöffnung (A) eine nicotinhaltige Zubereitung (5), und im Bereich des Luftzuführkanals (b) befindet sich unmittelbar hinter der Einströmöffnung (B) eine säurehaltige Zubereitung (4). Beim Hindurchströmen der Luft wird im Luftkanal (a) Nicotin aus der Zubereitung (5) verflüchtigt, und im Luftkanal (b) wird die in der Zubereitung (4) enthaltene saure Verbindung verdampft. Im Bereich des Luftausstrittskanals (7) mischen sich die alkalischen und sauren Dämpfe, und es wird ein annähernd neutrales bis leicht saures Milieu erreicht. Durch die Ausstrittsöffnung (C) wird das gebildete Aerosol, bestehend aus Umgebungsluft und darin enthaltenem Nicotinsalz, vorzugsweise über die Mundhöhle inhaled.

Fig. 1C zeigt einen Querschnitt in der Ebene X der in Fig. 1B schematisch dargestellten Inhalationsvorrichtung. Die Luftzuführkanäle (a, b) sind durch Tiefziehen konkav vorgeformt. Im Bereich der Luftkanäle (a, b) befindet sich die wirkstoffhaltige Zubereitung (5) bzw. die säurehaltige Zubereitung (4). Die Vorrichtung wird unten durch eine flache, nicotin-undurchlässige Schicht (8) bedeckt.

Fig. 2A zeigt (im Längsschnitt) eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Inhalationsvorrichtung in ihrer Handelsform. Ein- und Ausströmöffnungen (A, B, C) sind

noch geschlossen. Der mittlere Bereich der Kanäle (a, b) ist jeweils zu einer Kammer (3a, 3b) aufgeweitet. Die Kammern (3a, 3b) der Einzelzubereitungen (4, 5) sind nebeneinander angeordnet und räumlich voneinander getrennt, so dass 5 noch keine Durchmischung stattfinden kann (Zustand vor dem Gebrauch).

Fig. 2B zeigt einen Querschnitt in der Ebene X der in Fig. 10 2A dargestellten Inhalationsvorrichtung. Die Luftzuführkanäle (a, b) und Kammern (3a, 3b) sind durch Tiefziehen in der äußeren Wand (2) konkav vorgeformt. Im Innern der Kammern (3a, 3b) befindet sich die wirkstoffhaltige Zubereitung (5) bzw. die säurehaltige Zubereitung (4). Die Vorrichtung wird unten durch eine flache, nicotin-undurch- 15 lässige Schicht (8) bedeckt.

Fig. 2C ist eine weitere Längsschnitt-Darstellung der in Fig. 2A und 2B abgebildeten Ausführungsform. Die Vorrichtung befindet sich im gebrauchsfertigen Zustand. Hierzu 20 wird die in Fig. 2A abgebildete Vorrichtung vor der Anwendung entlang der Linie (14), die beispielsweise als Perforation oder Schwächungslinie ausgebildet sein kann, geknickt, so dass durch mittiges Falten die beiden Luftströmungskanäle (a, b) und Kammern (3a, 3b) in Längsrichtung 25 übereinander positioniert werden. Die Öffnungen der Lufteintritts- bzw. austrittskanäle können beispielsweise durch Aufbrechen entlang einer dafür vorgesehenen Perforierung (11, 12) geöffnet werden. Auf diese Weise wird eine funktionsfähige Inhalationsvorrichtung erhalten. Die gestrichelten 30 Pfeile geben die Strömungsrichtung der Luft während der Inhalation an. Auf die beiden Austrittsöffnungen (C, C') kann ein Rohr oder Mundstück (9) aufgesteckt werden, wodurch ein gemeinsamer Luftaustrittskanal (7') und eine gemeinsame Austrittsöffnung (D) gebildet werden.

Fig. 2D zeigt einen Querschnitt in der Ebene X der in Fig. 2C abgebildeten, funktionsfähigen Vorrichtung. Die Kammern (3a, 3b), die durch die tiefgezogenen Wände (2, 2') und Schichten (8, 8') gebildet werden, sind übereinander positioniert.

Fig. 2E zeigt einen Querschnitt in der Ebene Y der in Fig. 2C abgebildeten, funktionsfähigen Vorrichtung. Die gestrichelten Pfeile geben die Strömungsrichtung der Luft während der Inhalation an. Während der Einatmung streichen die Luftströme (A, B) durch getrennte Kanäle (a, b) über die in den Kammern (3a, 3b) befindlichen Zubereitungen (4, 5). Die gebildeten Dämpfe bzw. Aerosole vereinigen sich im Bereich des durch das Rohr oder Mundstück (9) gebildeten Luftaustrittskanals (7') und verlassen die Vorrichtung über die Austrittsöffnung (D).

Fig. 3A und 3B zeigen (in perspektivischer Darstellung) eine weitere Ausführungsform der erfundungsgemäßen Vorrichtung, wobei Fig. 3B ein Röhrchen oder Mundstück (30) darstellt, in welches der in Fig. 3A gezeigte zylinderförmige Einsatz (31) eingesetzt werden kann. Der Innenraum des Einsatzes (31) ist durch eine in Längsrichtung verlaufende Trennwand (32) in zwei Kammern (33, 34) unterteilt, die zur Aufnahme der Wirkstoffzubereitung bzw. der Säurekomponente (nicht abgebildet) bestimmt sind. Der Einsatz ist vom Zylindermantel (35) umgeben (in Fig. 3A teilweise aufgeschnitten). Im Bereich des hinteren Endes ist im Mantel eine Öffnung (36) vorgesehen, die als Lufteinströmöffnung dient. Eine weitere Lufteinströmöffnung (37) ist in der Stirnfläche (38), die das hintere Ende des Einsatzes (31) abschließt, vorgesehen. Fig. 3C zeigt diese Stirnfläche in der Draufsicht. Die Anzahl und die Anordnung der Öffnungen können variiert werden.

Bei der Herstellung wird in die Kammer (33, 34) eine nico-  
tinhaltige Zubereitung, z. B. ein mit Nicotin getränktes  
Trägermaterial (z. B. Schwamm, Filterpapier), eingelegt,  
und in die jeweilige andere Kammer wird ein mit einer  
5 flüchtigen Säure (vorzugsweise Essigsäure) getränktes Trä-  
germaterial eingelegt; wahlweise kann auch ein Aroma- oder  
Duftstoff mit eingearbeitet werden. Alle Öffnungen, d. h.  
das Vorderende (V) und die Öffnungen (36, 37) werden mit ei-  
ner geeigneten Schutzfolie verschlossen.

10

Vor dem Gebrauch werden die Schutzfolien entfernt und der  
Einsatz (31) wird in das Mundstück (30) eingesetzt. Durch  
das Saugen am Mundstück wird Luft über die beiden hinteren  
Löcher (36, 37) angesaugt. Diese Luft strömt durch die bei-  
15 den Kammern (33, 34) über die Trägermaterialien und nimmt  
dabei Nicotin-, Säure- und gegebenenfalls Duftstoff-Dämpfe  
mit. Diese Dämpfe werden im Bereich des Mundstücks verwir-  
belt, bevor sie in die Mundhöhle gelangen. Durch das Durch-  
mischen von Nicotin- und Säuredampf wird das Einatmen von  
20 Nicotin erleichtert. Hierzu ist es vorteilhaft, wenn das  
Mundstück (30) mit einer Vielzahl von Vorsprüngen oder Zäh-  
nen (39) ausgestattet ist. Diese sind vorzugsweise in meh-  
reren Reihen versetzt hintereinander angeordnet. Das Mund-  
stück (30) ist eine im wesentlichen zylindrische Hülse, die  
25 an beiden Enden offen ist. Vorzugsweise ist sie kürzer als  
der Einsatz (31).

Die Vorsprünge oder Zähne (39) können auch als schrauben-  
förmige, S-förmige oder spiralförmige Leitbleche ausgestal-  
tet sein, wodurch eine stärkere Verwirbelung der Luft und  
30 damit eine bessere Gasvermischung bewirkt wird.

Fig. 4A zeigt eine perspektivische Schnittdarstellung einer  
weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung.  
35 Die Vorrichtung umfaßt ein hülsenförmiges Mundstück (30),  
an das ein Röhrchen (41) drehbar angesetzt oder aufgesteckt

oder eingesteckt werden kann (Pfeilrichtung). Vorzugsweise ist das Ende des Mundstücks (40) so gestaltet, dass das Röhrchen (41) beim Aufstecken auf das Mundstück einrastet. Die mundseitige Öffnung des Mundstücks ist, wie in Fig. 3 5 beschrieben, mit einer Vielzahl von Vorsprüngen 39 ausgestattet. Der Innenraum des Mundstücks (40) ist durch zwei Trennwände in vier Kammern unterteilt. Das Mundstück ist an beiden Enden offen. Diejenige Öffnung, die mit dem Röhrchen (41) verbunden wird, ist teilweise verschlossen. Vorzugsweise ist mindestens ein Sektor des im wesentlichen kreisförmigen Querschnitts des Mundstücks verschlossen, bei- 10 spielsweise zwei gegenüberliegende Sektoren, wie in Fig. 4B gezeigt.

15 Das aufsteckbare Röhrchen (41) ist an beiden Enden offen und im Innern auf die gleiche Weise (durch Wände (44, 45)) in vier Kammern unterteilt wie das Mundstück. In zwei gegenüberliegenden Kammern befindet sich die nicotinhaltige Zubereitung bzw. die säurehaltige Zubereitung.

20 Ebenfalls vorgesehen sind Ausführungsformen, bei denen das Mundstück und das Röhrchen in zwei oder drei, oder mehr als 4 Innenräume unterteilt sind.

Die Wände oder Leitbleche (44, 45) können auch schraubenförmig, S-förmig oder spiralförmig ausgestaltet sein, wo- 5 durch eine stärkere Verwirbelung der Luft und damit eine bessere Gasvermischung bewirkt wird.

Die Herstellung des nicotinhaltigen Röhrchens erfolgt in der Weise, dass das nicotinhaltige Trägermaterial in eine 30 erste Kammer des Röhrchens eingebracht wird, und das säurehaltige Trägermaterial in die entsprechende gegenüberliegende Kammer (optional mit einem Duftstoff modifiziert). Alle Öffnungen werden mit einer geeigneten Folie verschlos- 35 sen. Des weiteren besteht die Möglichkeit, die restlichen Kammern des Röhrchens mit weiteren Wirkstoffen oder Duftstoffen zu befüllen.

Zum Gebrauch werden die Schutzfolien entfernt, und das Röhrchen (41) wird auf das Mundstück (40) aufgesetzt, wobei es einrastet. Das Röhrchen ist drehbar eingerastet, so dass durch Drehen des Röhrchens (siehe Doppelpfeil), relativ zum Mundstück, die befüllten Kammern des Röhrchens geöffnet und geschlossen werden können. Damit hat der Verbraucher die Möglichkeit, den Luftstrom, den er inhalieren möchte, zu regulieren. Falls erforderlich, können die offenen Enden des Mundstücks bzw. des Röhrchens mit abnehmbaren Abdeckkappen verschlossen werden.

Fig. 5 zeigt (im Querschnitt) eine Abwandlung der in Fig. 4 beschriebenen Ausführungsform. Der Innenraum des Mundstücks (40) und des Röhrchens (41) ist in vier röhrenförmige Kammern (51, 52, 53, 54) unterteilt; (50) bezeichnet die zylindrische Wand des Mundstücks bzw. Röhrchens. Vorteilhaft ist dabei, dass die mit Wirkstoff bzw. Säure getränkten Trägermaterialien in Form von "Patronen" in das Röhrchen eingeführt werden können. Das Röhrchen kann in diesem Fall eine Einheit mit dem Mundstück bilden und mit diesem dauerhaft (aber drehbar) verbunden sein, d. h. die Vorrichtung ist insgesamt wiederverwendbar. Die "Patronen" können separat gelagert werden und können mit unterschiedlichem Nicotingehalt (oder mit unterschiedlichen Wirkstoffen) hergestellt werden.

Fig. 6 zeigt in schematischer Darstellung eine weitere vorteilhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Die wirkstoffhaltige Zubereitung (nicht abgebildet) befindet sich im ersten Kompartiment (61), das einen größeren Gasraum bildet, in dem sich die Wirkstoffdämpfe anreichern können. Die säurehaltige Zubereitung, gegebenenfalls auch mit Duftstoffen kombiniert, befindet sich in einem zweiten Kompartiment (62). Die dicken Pfeile deuten die Richtung der Luftströmungen beim Inhalieren an. Die Luft

wird durch die Einström-Öffnungen (64, 65) angesaugt. Diese können mit Ventilen versehen sein, um eine vorzeitige Vermischung der Inhaltsstoffe (Wirkstoff, Säure) oder/und ein Entweichen nach außen zu verhindern.

5

Beim Einatmen durch das Mundstück (63) strömt Luft auf zwei verschiedenen Wegen in die Vorrichtung: (i) Durch seitliche Öffnungen (64) strömt Luft in das Kompartiment (61) und spült dabei den durch Dampfdruck vorgesättigten Gasraum in die Mischzone vor dem Mundstück (63). (ii) Gleichzeitig wird Luft durch die seitlichen Öffnungen (65) in das zweite Kompartiment (62) eingesogen. Diese Luft spült dabei die Hilfsstoffe (Säure, ggf. Geschmacksstoffe) ebenfalls in die Mischzone vor dem Mundstück (63). Dort vermischen sich die beiden Luftströme miteinander. Dabei findet die erwünschte Neutralisation der Wirkstoffbase statt.

10

15

### Ansprüche

1. Vorrichtung zur Verabreichung von basischen Wirkstoffen, insbesondere Nicotin, an den menschlichen oder tierischen Körper durch Inhalation, wobei die Vorrichtung

5 - eine erste Zubereitung enthält, welche einen Gehalt an Nicotin-Base oder/und einem anderen basischen Wirkstoff aufweist;

10 - eine zweite oder mehrere weitere Zubereitungen enthält, wobei mindestens eine Zubereitung einen Gehalt an mindestens einer flüchtigen und zur Inhalation geeigneten Säure aufweist.

15 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die genannten Zubereitungen an separaten Stellen innerhalb der Vorrichtung appliziert sind.

20 3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte erste Zubereitung Nicotin-Base oder/und einen anderen basischen Wirkstoff in Kombination mit mindestens einem zur Inhalation geeigneten Lösemittel enthält, wobei Ethanol bevorzugt wird.

25 4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte(n) flüchtige(n) Säure(n) in Kombination mit mindestens einem Inhalation geeigneten Lösemittel in der Zubereitung enthalten ist/sind, wobei Ethanol bevorzugt wird.

30 5. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte(n) flüchtige(n), inhalierbare(n) Säure(n) aus der Gruppe ausgewählt

ist/sind, welche Essigsäure, Milchsäure, Apfelsäure und Propionsäure umfaßt.

6. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
5 dadurch gekennzeichnet, dass sie während des Inhalations-  
vorganges Nicotin-Base einerseits und flüchtige Säure(n)  
andererseits in annähernd äquimolaren Mengen aus den ge-  
nannten Zubereitungen freisetzt.

10 7. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie während eines Inspirati-  
onsvorganges, der eine Dauer von 1 bis 10 s aufweist und  
bei dem eine Einatmungsgeschwindigkeit von 0,1 bis 1 l /  
min erreicht wird, 5 bis 250 µg, vorzugsweise 10 bis 100  
15 µg, Nicotinbase oder einen anderen basischen Wirkstoff aus  
der genannten Zubereitung in die eingeatmete Luft frei-  
setzt.

8. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
20 dadurch gekennzeichnet, dass bei der Inhalation im Innen-  
raum der Vorrichtung Aerosolteilchen gebildet werden, wobei  
die Größe dieser Partikel vorzugsweise weniger als 10 µm  
beträgt.

5 9. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass die genannte(n) Zuberei-  
tung(en) mindestens einen weiteren flüchtigen und zur Inha-  
lation geeigneten Zusatzstoff enthält/enthalten, vorzugs-  
weise Menthol.

30 10. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine der genannten,  
Nicotin-Base oder Säure(n) enthaltenden Zubereitungen eine  
Polymer-Matrix aufweist, in welcher der Wirkstoff oder die  
35 Säure(n) enthalten ist/sind, vorzugsweise in gelöster oder  
dispergierter Form.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, wobei die Polymermatrix vorzugsweise auf der Basis von Polymeren aus der Polyethylene, Polypropylene, Silikonpolymere (Polydimethylsiloxane) und Poly(meth)acrylaten umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

12. Vorrichtung einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zumindest teilweise, vorzugsweise vollständig, aus einem für den/die Wirkstoff(e) undurchlässigen Material hergestellt ist, insbesondere aus Polyestermaterial, welches mit einem Copolymer aus Acrylonitril und Methacrylat beschichtet ist, und/oder aus Metallfolie(n), oder Kombinationen der genannten Materialien.

13. Vorrichtung einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie nach der Herstellung und während der Lagerung mit einer abziehbaren, für den/die basischen Wirkstoff(e) undurchlässigen Schutzschicht bedeckt ist, dergestalt, dass durch die abziehbare Schutzschicht ein den/die Wirkstoff(e) enthaltendes Kompartiment und ein die Säure(n) enthaltendes Kompartiment gebildet wird, wobei beide Kompartimente gasdicht voneinander getrennt und gegenüber der Umgebungsluft abgeschlossen sind.

14. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine erste Lufteinlaßöffnung, eine zweite Lufteinlaßöffnung und eine Luftaustrittsöffnung aufweist, dergestalt, dass der durch die erste Einlaßöffnung einströmende Luftstrom vorwiegend über die genannte erste Zubereitung hinwegströmt, und der durch die zweite Einlaßöffnung einströmende Luftstrom vorwiegend über die genannte(n) zweite oder weitere(n) Zubereitung(en) hinwegströmt, und wobei sich die beiden Luftströme im weiteren Verlauf vereinigen und durch die genannte Austrittsöffnung aus der Vorrichtung austreten.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Leitungsquerschnitte der Lufteinströmöffnungen und der Luftausströmöffnung so bemessen sind, dass der negative Differenzdruck in der Mundhöhle während des Einatmungsvorgangs höchstens 300 Pa, vorzugsweise höchstens 200 Pa beträgt.

16. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zumindest ein durch Tiefziehen hergestelltes Formteil aufweist, in welchem längliche Vertiefungen angebracht sind, welche einen ersten Luftzuführkanal und einen zweiten Luftzuführkanal sowie einen durch Vereinigung dieser beiden Luftkanäle gebildeten Luftaustrittskanal bilden.

15 17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie jeweils ein durch Tiefziehen gebildetes Oberteil und Unterteil aufweist, wobei die beiden Formteile die genannten Vertiefungen aufweisen und derart miteinander verbunden sind, dass durch die gegenüberliegend angeordneten Vertiefungen ein erster Luftzuführkanal mit einer Lufteintrittsöffnung, ein zweiter Luftzuführkanal mit einer Lufteintrittsöffnung, sowie ein durch Vereinigung dieser beiden Luftkanäle gebildeter Luftaustrittskanal mit einer Luftaustrittsöffnung gebildet wird.

18. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte erste Zubereitung sich in derjenigen länglichen Vertiefung befindet, welche den ersten Luftzuführkanal bildet, und die genannte zweite Zubereitung sich in derjenigen länglichen Vertiefung befindet, welche den zweiten Luftzuführkanal bildet, wobei bevorzugt wird, dass die Zubereitungen jeweils in der Nähe der Lufteintrittsöffnung appliziert sind.

19. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei das Verfahren die folgenden Schritte aufweist:

- Herstellung eines Formteils, vorzugsweise durch Tiefziehen, wobei das Formteil eine erste längliche, konkave Vertiefung zur Aufnahme der genannten ersten Zubereitung und eine zweite längliche, konkave Vertiefung zur Aufnahme der genannten zweiten Zubereitung aufweist;
- Einbringen einer vorbestimmten Menge einer Nicotin-Base oder einen anderen basischen Wirkstoff enthaltenden ersten Zubereitung in die genannte erste Vertiefung;
- Einbringen einer vorbestimmten Menge einer Säure(n) enthaltenden zweiten Zubereitung in die genannte zweite Vertiefung.

15 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das befüllte Formteil mit einer abziehbaren, für den/ die basische(n) Wirkstoff(e) undurchlässigen Schutzschicht bedeckt wird, dergestalt, dass durch die abziehbare Schutzschicht ein den/die Wirkstoff(e) enthaltendes Kompartiment und ein die Säure(n) enthaltendes Kompartiment gebildet wird, wobei beide Kompartimente gasdicht voneinander getrennt und gegenüber der Umgebungsluft abgeschlossen sind.

25 30 21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Herstellung des Formteils eine weitere längliche, konkave Vertiefung durch Tiefziehen gebildet wird, welche mit den beiden anderen genannten Vertiefungen in Verbindung steht und einen Luftaustrittskanal bildet.

35 22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das befüllte Formteil mit einem als Oberteil dienenden Formteil verbunden wird, welches längliche Vertiefungen aufweist, die diejenigen des befüllten Formteils entsprechen, so dass durch die jeweils übereinander liegenden Ver-

tiefungen ein erster Luftzuführkanal mit einer Lufteintrittsöffnung, ein zweiter Luftzuführkanal mit einer Lufteintrittsöffnung, sowie ein Luftaustrittskanal mit einer Luftaustrittsöffnung gebildet wird.

5

23. Verwendung eines Inhalators nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Raucher-Entwöhnung oder zur rauchfreien Stillung des Nicotin-Verlangens bei situativer Notwendigkeit.

10

24. Verwendung eines Inhalators nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur gleichzeitigen Inhalation eines basischen Wirkstoffs und einer oder mehrerer flüchtiger saurer Verbindungen.

15

**Zusammenfassung**

Eine Vorrichtung zur Verabreichung von basischen Wirkstoffen, insbesondere Nicotin, an den menschlichen oder tierischen Körper durch Inhalation, enthält eine erste Zubereitung, welche einen Gehalt an Nicotin-Base oder/und einem anderen basischen Wirkstoff aufweist, und enthält ferner eine zweite oder mehrere weitere Zubereitungen, wobei mindestens eine Zubereitung einen Gehalt an mindestens einer flüchtigen und zur Inhalation geeigneten Säure aufweist.

FIG. 1A

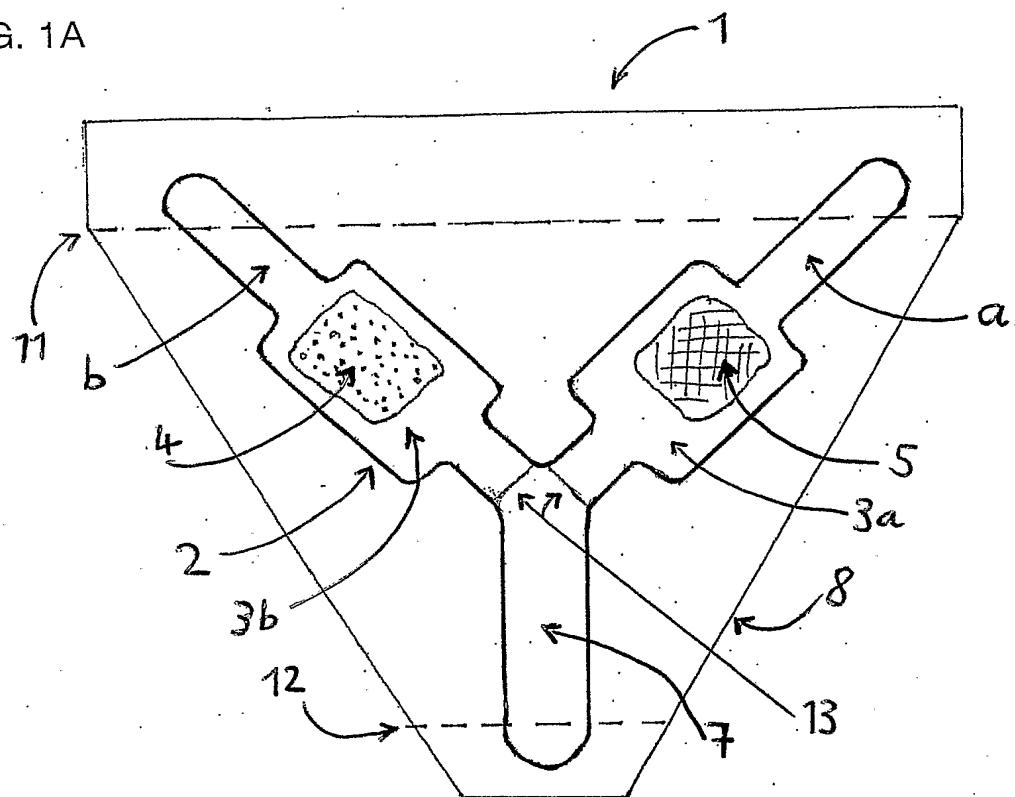


FIG. 1B

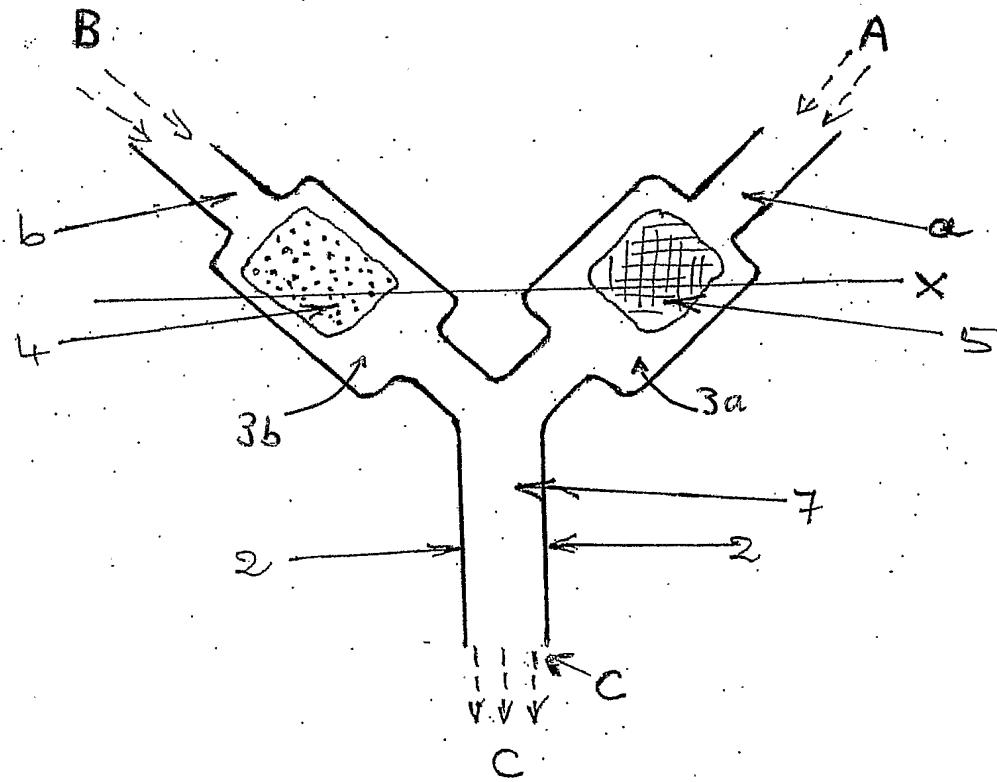


FIG. 1C

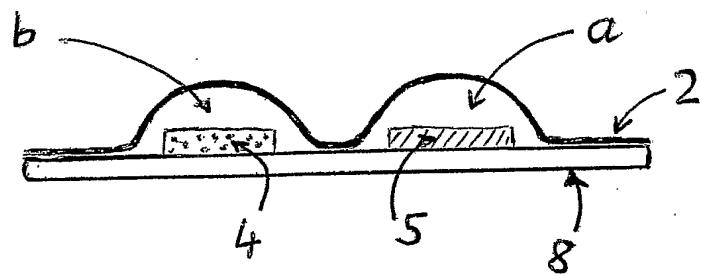


FIG. 2A

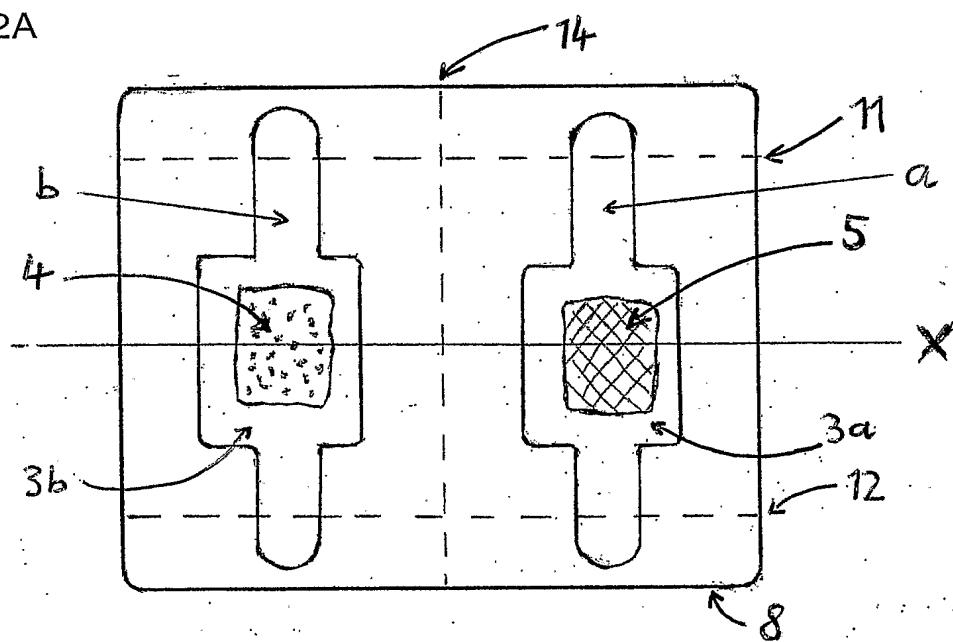


FIG. 2B

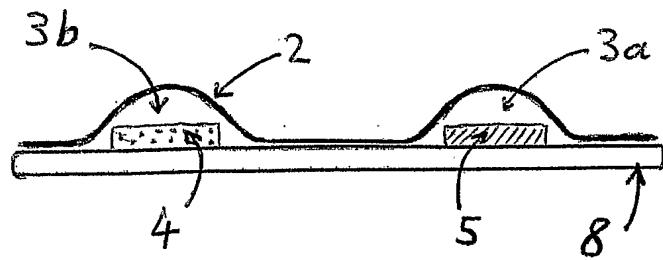


FIG. 2C

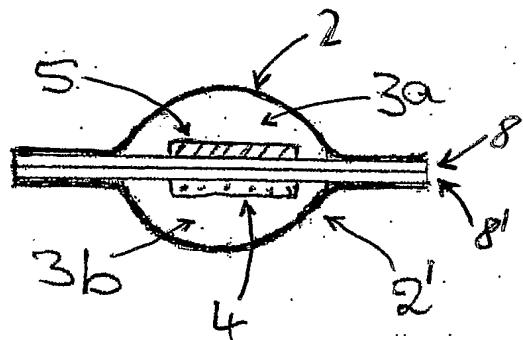
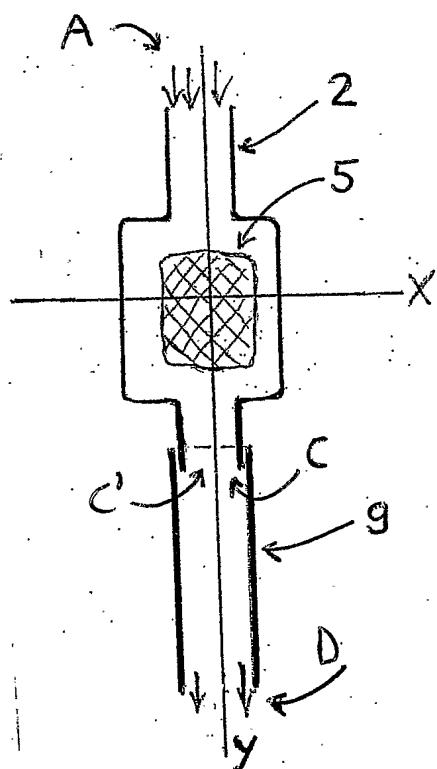


FIG. 2D

FIG. 2E

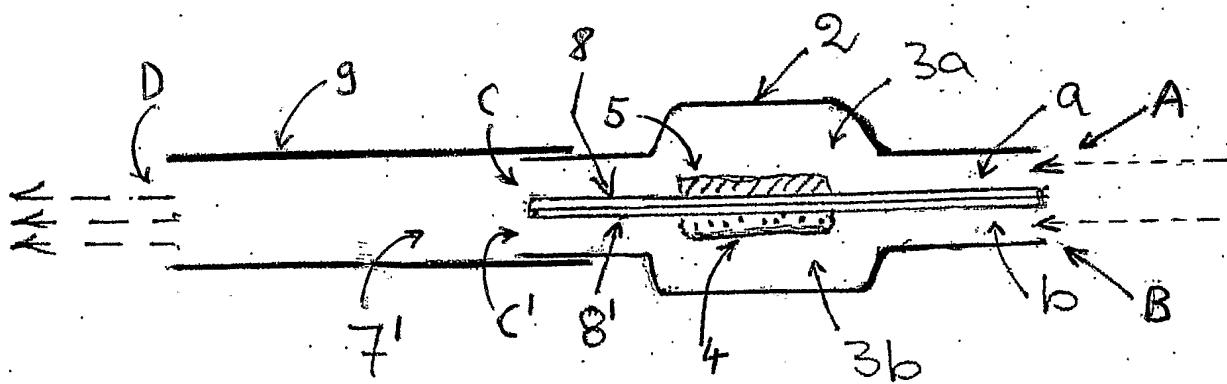


FIG. 3A

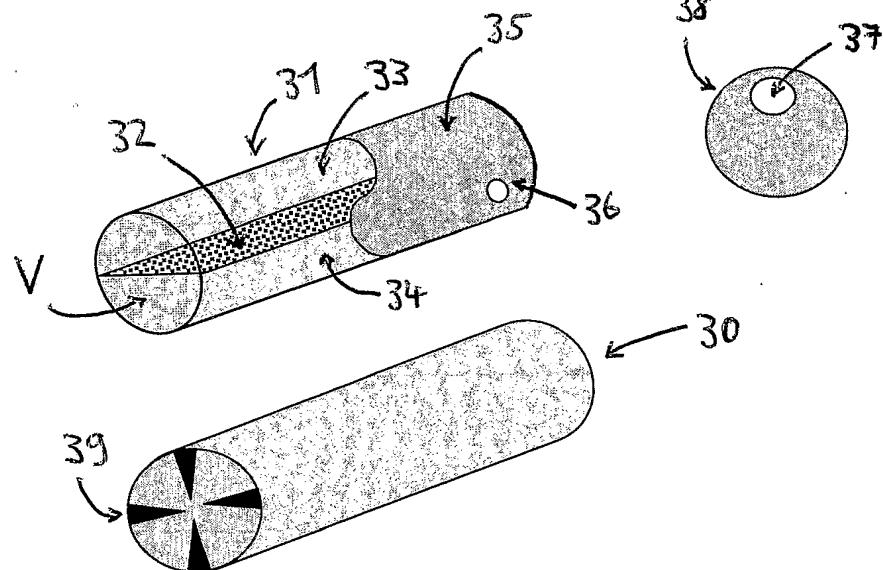


FIG. 3B

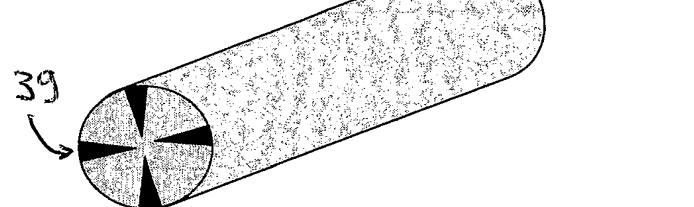


FIG. 3C

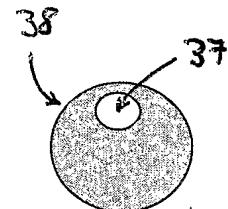


FIG. 4A

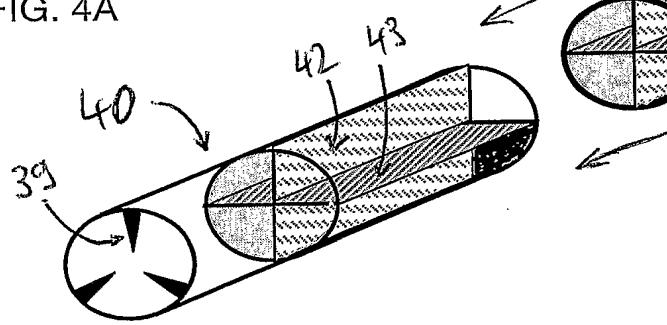


FIG. 4B

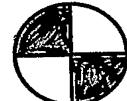


FIG. 5

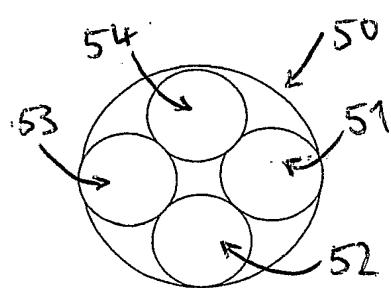


FIG. 6

